



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina I

### **Doença de Hansen: abordagem baseada num caso clínico**

Carlos Maria Silva Pereira de Macedo Grijó

---

**JULHO'20**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina I

### **Doença de Hansen: abordagem baseada num caso clínico**

Carlos Maria Silva Pereira de Macedo Grijó

**Orientado por:**

Dr. Rui Miguel Araújo

---

**JULHO'20**



## Resumo

A doença de Hansen (DH), vulgarmente conhecida por lepra, é uma doença infecciosa, rara em Portugal, causada por agentes do *Mycobacterium leprae* complex. O caso clínico apresentado neste trabalho diz respeito a um indivíduo do sexo masculino, de 21 anos de idade, que recorre ao Serviço de Urgência por febre com calafrios (temperatura máxima 39°C), poliartralgia simétrica e lesões cutâneas eritematosas nos membros com uma semana de evolução. Este quadro foi precedido em aproximadamente dez dias de sensação febril, astenia e anorexia. Analiticamente apresentava elevação dos parâmetros inflamatórios (leucócitos  $15400 \times 10^6/L$ , neutrófilos 79,5%; CRP 31,9 mg/dL; VS 87 mm/1h), tendo os estudos microbiológico e serológico sido negativos. O doente foi internado e realizou biópsia cutânea que revelou granulomas de distribuição perineural, pelo que foi efectuada baciloscopia e detectados raros bacilos ácido-álcool resistentes. Foi estabelecido o diagnóstico de DH multibacilar com reacção imunológica do tipo 2. A evolução e orientação do caso durante o internamento são também expostos na presente dissertação.

Pretende-se, com a exposição deste caso, sensibilizar os profissionais de saúde para a DH e, nomeadamente, para a sua dificuldade diagnóstica, que pode ser explicada pela sua raridade e pela sua diversidade de manifestações clínicas ou formas de apresentação. É ainda realizada uma breve revisão acerca da patologia em estudo.

**Palavras-chave:** doença de Hansen, *Mycobacterium leprae*, paucibacilar, multibacilar, reacção imunológica

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da  
Universidade de Lisboa”

## Abstract

Hansen's disease (HD), commonly known as leprosy, is an infectious disease, rare in Portugal, caused by bacteria of the *Mycobacterium leprae* complex. The case report presents a 21-year-old man who seeks the Emergency Room for complaints of fever with chills (maximum temperature of 39°C), symmetric polyarthralgia and erythematous skin lesions in both the upper and lower limbs, lasting for a week. These symptoms were preceded in ten days by a feverish sensation, asthenia, and anorexia. Initial laboratory results showed an elevation of inflammatory parameters (white blood cells  $15400 \times 10^6/L$ , neutrophils 79.5%; CRP 31,9 mg/dL; ESR 87 mm/1h), while the microbiologic and serologic tests were negative. The patient was admitted, and a skin biopsy was performed, revealing perineural granulomas – for that reason, a slit-skin smear was conducted, demonstrating rare acid-fast bacilli, establishing the diagnosis of multibacillary Hansen's disease associated to a type 2 reaction. The case's clinical progression and medical guidance are also described in this dissertation.

By presenting this case, the author intends to raise the awareness of other healthcare professionals for HD and its diagnostic challenges, which can be explained by HD low incidence and its wide range of clinical presentations. Furthermore, a short review of the literature concerning this entity is included in this document.

**Keywords:** Hansen's disease, *Mycobacterium leprae*, paucibacillary, multibacillary, immunological reaction

“The final work expresses the opinion of the author and not of the Faculty of Medicine  
– University of Lisbon”



## **Lista de Abreviaturas**

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides

ALT – Alanino aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

BAAR – Bacilo ácido-álcool resistente

BB – *Mid-borderline*

BCG – Bacilo Calmette-Guérin

BL – *Borderline-lepromatosa*

BT – *Borderline-tuberculóide*

CRP – Proteína C Reactiva

DH – Doença de Hansen

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina

FA – Fosfatase alcalina

FL – Fenómeno de Lucio

GGT – Gama-glutamyl transferase

HFF – Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

HSM – Hospital de Santa Maria

I – Forma Indeterminada de Lepra

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IGRA – *Interferon gamma release assay*

IL – Interleucina

LDH – Lactato desidrogenase

LL – Lepromatosa

LUTS – Sintomas do aparelho urinário inferior

MB – Multibacilar

MDT – Terapêutica combinada

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – pressão arterial

PB – Paucibacilar

PCR – *Polymerase chain reaction*

RJC – Classificação de Ridley e Jopling

SU – Serviço de Urgência

T1R – Reacção imunológica do tipo 1

T2R – Reacção imunológica do tipo 2

TNF – Factor de necrose tumoral

TT – Tuberculóide



## Índice

Introdução e Objectivos.....	8
Objectivos .....	9
Caso Clínico .....	10
Conceito.....	16
Epidemiologia.....	17
Transmissão .....	18
Classificação .....	19
Patogénese .....	20
Manifestações clínicas .....	22
Forma Tuberculóide.....	22
Forma Lepromatosa .....	24
Reacções Imunológicas .....	25
Reacção Imunológica Tipo 1 (T1R) .....	25
Reacção Imunológica Tipo 2 (T2R) .....	25
Fenómeno de Lucio .....	26
Diagnóstico.....	28
Diagnóstico Diferencial.....	30
Infecção gonocócica disseminada.....	30
Artrite reactiva .....	31
Síndrome de Sweet .....	31
Tratamento.....	32
Recidiva e resistência ao tratamento.....	32
Efeitos adversos .....	33
Prevenção e profilaxia .....	34
Conclusão .....	35
Agradecimentos.....	37

Bibliografia.....	38
Anexos .....	40

## Introdução e Objectivos

A lepra, doença de Hansen, ou hanseníase (DH), é uma doença infecciosa crónica que envolve primariamente a pele e os nervos periféricos e é causada pelos bacilos *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis*, constituindo, ambos, o *Mycobacterium leprae* complex<sup>1</sup>.

Estudos genéticos recentes datam o aparecimento da lepra há mais de 4.000 anos, na região da África Oriental e Médio Oriente<sup>2</sup>. Em muitas partes do mundo as lesões causadas pela DH resultaram em atitudes estigmatizantes e crenças negativas relativamente às pessoas afectadas, o que ainda hoje ocorre<sup>3</sup>. Na Idade Média a lepra tornou-se uma epidemia na Europa, e posteriormente, na Era das Descobertas, alastrou-se para o Novo Mundo. No século XIX dois médicos noruegueses, Danielssen e Boeck, fizeram a primeira descrição moderna da lepra e, nos anos 70 desse século um terceiro médico norueguês, Gerhard Hansen, trouxe novas luzes acerca da epidemiologia e microbiologia desta doença, que tomou então o seu epónimo – Doença de Hansen ou hanseníase. No século XX fizeram-se as grandes descobertas no diagnóstico e tratamento desta patologia, tendo-se desenvolvido o teste cutâneo e descrito o papel das sulfonas no seu tratamento. Nos anos 60 surge a classificação de Ridley e Jopling, ainda hoje utilizada, e em 1982 é iniciada a abordagem terapêutica com associação de fármacos<sup>4, 3</sup>. Ao contrário do comumente pensado, a lepra não é uma doença facilmente contagiosa, e o tratamento actualmente usado é eficaz. No entanto, é necessário um diagnóstico precoce, de modo a evitar complicações, principalmente do foro neurológico<sup>1, 4</sup>.

De acordo com Ridley e Jopling (vide figura 6, página 19) a DH engloba dois tipos principais, de acordo com o *status* imunitário do doente e o tipo de resposta à infecção: a forma tuberculóide e a forma lepromatosa. Os doentes com uma resposta predominantemente T<sub>H</sub>1 desenvolvem mais frequentemente a forma tuberculóide (TT), enquanto que os doentes com resposta T<sub>H</sub>2 desenvolvem a forma lepromatosa (LL). Há, ainda, formas intermédias que não se enquadram em nenhuma das supra descritas sendo designadas de formas *borderline*-lepromatosa (BL), *mid-borderline* (BB) e *borderline*-tuberculóide (BT)<sup>4</sup>.

A OMS propõe uma classificação mais simples, muitas vezes utilizada nos países endémicos e com pouco acesso a exames laboratoriais, que se baseia nas manifestações clínicas e no resultado dos testes cutâneos: os doentes com poucas lesões e teste cutâneo negativo são classificados como tendo a forma paucibacilar (PB), enquanto os com mais

de cinco lesões, que podem ter teste cutâneo positivo, como tendo a forma multibacilar (MB)<sup>5</sup>.

Em alguns casos, pode ocorrer uma reacção inflamatória sistémica, que pode ser do tipo 1 (mais frequente nos doentes com formas intermédias de lepra) ou do tipo 2 (mais característica dos doentes com a forma lepromatosa)<sup>6</sup>.

### **Objectivos**

Com este trabalho pretende-se dar a conhecer o caso clínico de um doente seguido no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, em Outubro de 2019, diagnosticado com Doença de Hansen, apresentando ainda uma revisão da literatura sobre o mesmo tema.

## Caso Clínico

Indivíduo do sexo masculino, de 21 anos, caucasiano. Naturalidade brasileira (Minas Gerais), residindo em Portugal desde 2018, com a sua mãe, na região do Cacém. Trabalhador na área da construção civil (ex-mecânico de bicicletas).

Sem antecedentes patológicos de relevo até à data ou medicação habitual. Refere hábitos tabágicos esporádicos desde os 13 anos, bem como consumo ocasional de canábis. Sem alergias conhecidas. De acordo com o relato do próprio, vacinação actualizada segundo o Plano de Vacinação Brasileiro.

Antecedentes familiares de doença cerebrovascular (avô materno com acidente vascular cerebral aos 72 anos). Desconhece outros antecedentes familiares.

No dia 1 de Outubro de 2019 recorreu ao SU do HFF por queixas de sensação febril, astenia e anorexia com dez dias de evolução, acompanhadas na última semana de lesões cutâneas eritematosas e poliartralgia com sinais inflamatórios, de carácter aditivo com início na articulação tibiotársica direita, com posterior progressão para o joelho direito, articulação tibiotársica e joelho esquerdos, cotovelos bilateralmente e 2.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> metacarpofalângicas esquerdas. Importa destacar que o doente havia recorrido ao SU do mesmo hospital dois dias antes pelas mesmas queixas, tendo sido medicado com flucloxacilina, referindo desde então dejeções diarreicas, com fezes acastanhadas, sem sangue ou muco.

O doente negava cefaleias, náuseas, vómitos, tosse, expectoração, dispneia, toracalgia, rinorreia, sintomas do aparelho urinário inferior (LUTS), alterações da cor ou do cheiro da urina, corrimento uretral, perdas hemáticas, lombalgia, alterações da pigmentação cutânea ou ulceração, dor abdominal, fístulas perianais, fissuras anais, tenesmo, estomatite, aftas, alterações da visão, olho vermelho, dor ocular ou outras queixas. Negava viagens recentes ao estrangeiro (última viagem em Agosto de 2019 a Loulé, onde terá contactado com meio rural), consumo de produtos artesanais, contacto com animais ou picadas de insectos e mordedura de carraças. Heterossexual, referindo última relação sexual há mais de 4 meses, com uso de preservativo. Negava contactos de risco.

À admissão no SU apresentava-se vígil, embora prostrado, colaborante e orientado no tempo, espaço e pessoa. Febril (temperatura timpânica de 39°C), com PA de 101/52 mmHg (PA média de 64 mmHg), taquicárdico (frequência cardíaca de 105 bpm) e

eupneico sem O<sub>2</sub> suplementar com frequência respiratória de 16 cpm e saturação periférica de O<sub>2</sub> de 98%.

A auscultação cardiopulmonar apresentava tons cardíacos regulares, sem sopros ou extrassons e murmúrio vesicular mantido, sem ruídos adventícios. Orofaringe sem alterações. O abdômen não apresentava alterações do timbre nem frequência dos ruídos hidroaéreos, encontrando-se mole e depressível, indolor à palpação superficial e profunda em todos os quadrantes, sem organomegalias. Não se palpavam adenopatias nos territórios cefálicos, cervicais ou axilares, embora na região inguinal apresentasse bilateralmente adenopatias com cerca de dois centímetros de dimensão, dolorosas, de consistência elástica, não aderentes aos planos profundos. Sem corrimento uretral, sem balanite ou lesões na glândula ou região genital. Ao exame neurológico não apresentava sinais de déficit neurológico focal, nomeadamente alteração dos pares cranianos, diminuição da força global ou segmentar ou diminuição da sensibilidade nos territórios nervosos. Da avaliação cutânea e musculoesquelética destacavam-se lesões maculopapulares eritematosas (algumas hipopigmentadas) em placa, com flictenas com centro necrótico nas superfícies articulares afectadas, sem sinal de Nikolsky, associadas a lesões nodulares dolorosas na face anterior das pernas e face posterior dos antebraços, e poliartrite com envolvimento de ambas as articulações tibiotársicas, joelhos, cotovelos e 2.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> metacarpofalângicas esquerdas (figuras 1 e 2). Nos joelhos sem choque da rótula, mas com alguma flutuação. Entesopatias aquilianas bilaterais. Regiões palmoplantar, tórax, dorso e abdômen sem lesões.



Figura 1. Lesão do joelho direito (lesão em placa com centro necrótico e flictenas)



Figura 2. Lesões dos membros inferiores (lesões dos joelhos, lesões nodulares das pernas e edema bimaleolar)

Analiticamente destacavam-se leucocitose com neutrofilia (leucócitos  $15400 \times 10^6/L$  com 79% neutrófilos), elevação da proteína C reactiva (CRP) (31,9 mg/dL), VS (87 mm/1h) e LDH (235 U/L), e ligeiro aumento das transaminases, conforme ilustrado na tabela 1.

Tabela 1. Resultados laboratoriais no SU a 1 de Outubro de 2019

01/10/2019	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	13,6
Hematócrito (%)	40,2
Eritrócitos ( $\times 10^{12}/L$ )	4,45
Volume Globular Médio (fL)	90,3
Hemoglobina Globular Média (pg)	30,6
<i>Red Cell Distribution Width (%)</i>	12,3
<b>Leucócitos (<math>\times 10^6/L</math>)</b>	<u>15400</u>
Neutrófilos (%)	79,5
Linfócitos (%)	12,1
Monócitos (%)	8,2
<b>Plaquetas (<math>\times 10^6/L</math>)</b>	334000
<b>CRP (mg/dL)</b>	<u>31,9</u>
<b>VS (mm/1h)</b>	<u>87</u>
<b>LDH (U/L)</b>	<u>235</u>
<b>ALT (U/L)</b>	<u>44</u>
<b>AST (U/L)</b>	<u>45</u>

O electrocardiograma na admissão apresentava ritmo sinusal, sem alterações a destacar. Radiografia de tórax pósterio-anterior sem alterações patológicas.

O doente foi internado para investigação etiológica do quadro, iniciando fluidoterapia e antibioterapia empírica com ceftriaxone, após colheita de uro e hemoculturas.

Foi transferido para o Serviço de Medicina I do HFF a 2 de Outubro de 2019.

Para esclarecimento adicional, efectuaram-se exames serológicos (agentes infecciosos e de auto-imunidade), microbiológicos com novas culturas (três hemoculturas, uma delas em anaerobiose, e uma urocultura, todas com resultado negativo), além de avaliações analíticas seriadas e doseamento da ECA e IGRA; todos estes resultados foram negativos

à excepção de elevação ligeira dos níveis de ECA e do factor reumatóide (vide tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Resultados serológicos e microbiológicos investigados ao longo do internamento

<b>Serologia Viral</b>	
Ac. Anti-HIV 1 e 2/Ag p24	Não reactivo
Ac. Anti-vírus Hepatite C	Não reactivo
Hepatite B – AgHBs	Não reactivo
Hepatite B – AgHBe	Não reactivo
<b>Biologia Molecular</b>	
PCR <i>Chlamydia/Neisseria gonorrhoeae</i>	Negativo (urina)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina	Negativo (exsudado nasal)
<b>Serologia Bacteriana</b>	
VDRL/RPR	Negativo
Ac. Anti-Rickettsia ( <i>R. conorii</i> , <i>R. rickettsia</i> e <i>R. typhi</i> ) (IgM e IgG)	Não reactivo
<i>Borrelia</i> (Ac. IgM e IgG)	Não reactivo
<b>Auto-imunidade</b>	
Ac. Anti-nucleares (ANA)	Negativo
Ac. Anti-citoplasma dos neutrófilos (c-ANCA, p-ANCA)	Negativos
Ac. Anti-péptido citrulinado cíclico (Ac. CCP2)	Negativo
Factor Reumatóide	<u>16 U/mL</u> (N<14 U/mL)
<b>Microbiologia</b>	
<i>Interferon gamma release assay</i>	<0,01 (negativo)
Urocultura	Negativo
Hemocultura aerobiose / anaerobiose	Negativo / Negativo
<b>Doseamento enzimático</b>	
Enzima conversora de angiotensina	<u>73,47</u>

Ao segundo dia de internamento foi pedida colaboração da Dermatologia do Hospital de Santa Maria (HSM), onde foi considerada hipótese diagnóstica mais provável dermatose neutrofílica (síndrome de Sweet), tendo em conta o aspecto clínico das lesões associado



a neutrofilia e febre. Realizou biópsia cutânea das lesões dos joelhos e cotovelos para estudo histopatológico, imunofluorescência e microbiologia.

Durante o internamento, resalta-se o aparecimento de anemia normocítica e normocrômica sem défice de factores hematínicos, enquadrada em doença inflamatória.

Para esclarecimento de padrão citocolestático sem hiperbilirrubinemia (tabela 3), fez ecografia abdominal que excluiu patologia do foro hepatobiliar.

Tabela 3. Evolução analítica da função hepática

	1/10/2019	3/10/2019	7/10/2019	11/10/2019
<b>AST (U/L)</b>	<u>44</u>	<u>135</u>	<u>55</u>	<u>112</u>
<b>ALT (U/L)</b>	<u>45</u>	<u>131</u>	<u>110</u>	<u>205</u>
<b>GGT (UI/L)</b>	24	51	<u>213</u>	<u>167</u>
<b>FA (U/L)</b>		99,4	<u>221,96</u>	<u>145,78</u>
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>		0,28	0,27	0,18

Foram ainda realizados ecocardiograma transtorácico, tendo-se excluído endocardite, e radiografia às articulações mais afectadas (tibiotaláricas, cotovelos e joelhos), não havendo evidência de lesão articular activa, mas demonstrando algum edema dos tecidos moles.

Cumpriu oito dias de ceftriaxone e, na ausência de evidência de patologia infecciosa e considerando a hipótese de dermatose neutrofílica, iniciou corticoterapia com prednisolona 40 mg *per os* com boa resposta clínica (regressão das lesões cutâneas e queixas articulares, remissão da febre – figuras 3 e 4, página 15) e laboratorial (tabela 4).

Tabela 4. Evolução analítica dos parâmetros inflamatórios

	1/10/2019	3/10/2019	11/10/2019	17/10/2019
<b>Leucócitos (x10<sup>6</sup>/L)</b>	15400	14300	6300	6800
<b>CRP (mg/dL)</b>	31,9	28,9	2,58	



Figura 3. Lesão do joelho direito na fase inicial da corticoterapia



Figura 4. Lesões do joelho direito após introdução de prednisolona

Ao décimo dia de internamento foram conhecidos os resultados das biópsias cutâneas realizadas no HSM, que revelaram granulomas de distribuição perineural, o que evocou o diagnóstico de DH. Assim, foi efectuada baciloscopia no exsudado nasal e linfa dos lóbulos auriculares (*slit-skin smear*), revelando raros BAAR e permitindo estabelecer o diagnóstico supramencionado – de acordo com as manifestações clínicas e laboratoriais, assumiu-se uma reacção imunológica tipo 2 em contexto de forma multibacilar de DH.

O doente teve alta ao 17.º dia de internamento, sob corticoterapia, referenciado às consultas externas de Medicina Interna do HFF e de Dermatologia do Hospital de Santo António dos Capuchos, centro de referência da região de Lisboa para o tratamento desta patologia. Realizou-se também a notificação do caso à Direcção-Geral de Saúde, dado esta ser uma doença de notificação obrigatória.

## Conceito

A lepra é uma doença infecciosa causada por uma das bactérias do *Mycobacterium leprae* complex, que inclui:

- *Mycobacterium leprae*;
- *Mycobacterium lepromatosis*.

Apesar de serem espécies distintas, não existem diferenças a nível da patogénese, das manifestações clínicas da doença, do seu tratamento ou prognóstico<sup>1</sup>.

A DH manifesta-se primariamente por lesões cutâneas, e afecta geralmente os nervos periféricos, condicionando hipostesia ou mesmo anestesia num ou vários territórios. Este diagnóstico deve ser evocado perante a presença de um ou mais dos seguintes sintomas:

- Lesões cutâneas eritematosas ou hipopigmentadas;
- Diminuição ou perda de sensibilidade associada às lesões cutâneas;
- Ingurgitamento de nervos periféricos com associação ou não a alterações da sensibilidade e/ou diminuição de força muscular nesse território<sup>1</sup>.

É uma doença progressiva, de evolução lenta, caracterizada por formação de granulomas perineurais observáveis nos exames histopatológicos.

De acordo com o tipo de resposta imunológica do hospedeiro, pode dividir-se em duas formas principais: lepromatosa ou tuberculóide<sup>4</sup>.

## Epidemiologia

A DH está associada a pobreza e a residência em zonas rurais. São ainda factores de risco para o desenvolvimento da doença o contacto próximo com pessoas afectadas, a forma de lepra com a qual se contactou, a exposição a vectores, a idade, factores genéticos, imunossupressão e a ausência de vacinação com BCG. Apesar disso, apenas uma pequena percentagem de indivíduos que contactam com o bacilo desenvolvem a doença.

A hanseníase afecta igualmente os indivíduos do sexo masculino e feminino, mas a forma lepromatosa, a mais agressiva, é duas vezes mais frequente nos homens<sup>4</sup>. A doença é rara nas crianças, ocorrendo o pico de incidência na segunda e terceira décadas de vida<sup>6</sup>.

Actualmente a lepra é uma doença quase exclusiva dos países em desenvolvimento, afectando principalmente o Sudeste asiático, África, a América Latina e algumas ilhas do Pacífico. Apesar de ser em África que há maior prevalência, é na Ásia que se regista maior incidência (figura 5). Mesmo em áreas endémicas, a distribuição geográfica desta doença é bastante desigual, havendo áreas de elevada prevalência e outras com escassos casos. No Brasil, por exemplo, de onde é natural o doente apresentado, a maior parte dos casos ocorre na zona ocidental do estado do Amazonas<sup>4,5,6</sup>. Anualmente, a OMS publica um relatório epidemiológico da DH, sendo o último relativo ao ano de 2018, segundo o qual a incidência de novos casos de lepra a nível mundial foi de 2,74/100000 habitantes, contribuindo o Brasil, a Índia e a Indonésia com 79,6% do total dos casos reportados<sup>7</sup>. Em Portugal, segundo o mesmo documento, em 2018 foram registados cinco novos casos de lepra, sendo três deles importados<sup>7</sup>. O número exacto de casos desta doença a nível mundial é, no entanto, difícil de determinar, pois os países de maior incidência, já

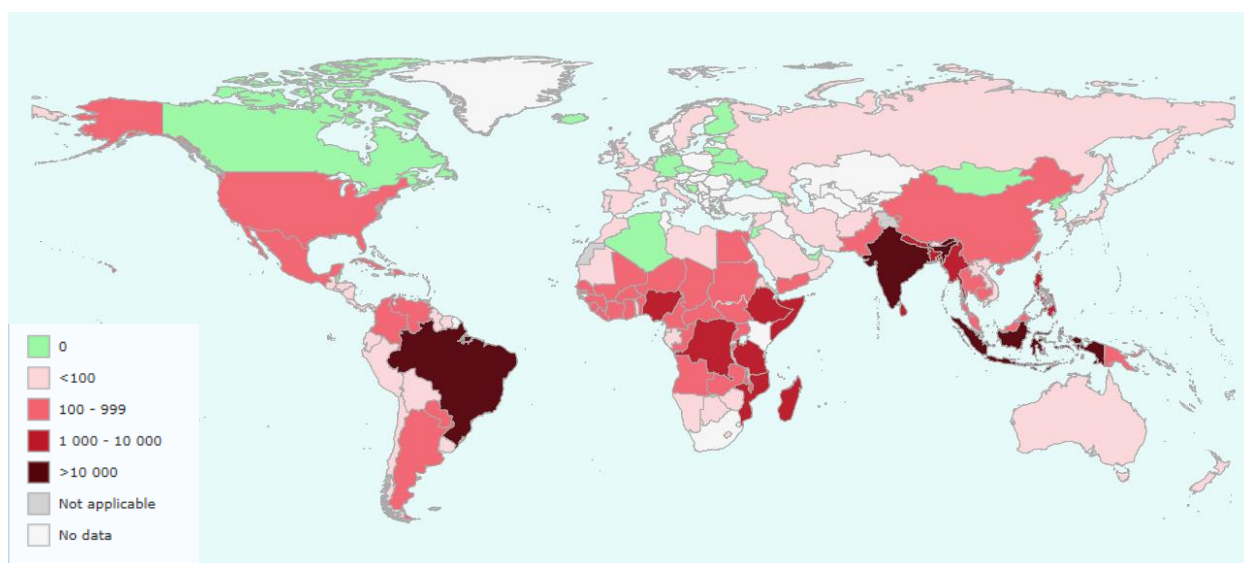


Figura 5. Incidência de lepra a nível mundial (2018)<sup>7</sup>

descritos anteriormente, são também os que têm estruturas de saúde mais frágeis, tornando a sinalização de casos mais complexa<sup>6</sup>.

Desde os anos 90 do século passado que a OMS procura eliminar a lepra, tendo diminuído drasticamente o número de casos a nível mundial, especialmente nos países de maior incidência.

### **Transmissão**

A via de transmissão da lepra não está ainda totalmente esclarecida, sendo a opinião actualmente mais aceite pela literatura a de que possa ser transmitida através do contacto com secreções orais ou nasais de um indivíduo infectado<sup>4,6,8</sup>. A transmissão por vectores é também um possível mecanismo. Está actualmente demonstrado que mosquitos que habitavam as zonas limítrofes das antigas leprosarias (estabelecimentos onde os doentes com hanseníase eram tratados) estavam infectados com *M. leprae*, tornando-os possíveis transmissores do bacilo aos humanos – tal já foi comprovado no caso de ratos que, como o tatu (*Dacypus novemcintus*) e o esquilo-vermelho são também importantes reservatórios de *M. leprae*<sup>4,5,6</sup>. A infecção via contacto com a pele de doentes infectados é também admitida, apesar de a literatura divergir acerca desta possibilidade<sup>6</sup>. Há, no entanto, uma clara unanimidade no que se refere ao facto de os doentes com a forma lepromatosa ou *borderline*-lepromatosa da doença terem maior probabilidade de infectar outros indivíduos, ao contrário da forma tuberculóide<sup>5,6,8</sup>. Tendo em conta todos os aspectos acima referidos, os profissionais de saúde que contactam com doentes infectados têm um risco muito baixo de contrair infecção, considerando-se que não estão em risco de desenvolver a doença<sup>6</sup>.

## Classificação

A DH pode ter manifestações histopatológicas e clínicas diversas, tendo sido desenvolvidas ao longo do tempo várias classificações. Actualmente, as mais utilizadas a nível mundial são a classificação de Ridley e Jopling (RJC) e a da OMS.

A classificação da OMS, mais simples, foi desenvolvida especialmente para ser utilizada em contextos em que existe pouca experiência no diagnóstico de hanseníase ou difícil acesso a laboratórios. Baseia-se no número de lesões cutâneas apresentadas pelo doente, sendo dividida em três grupos: paucibacilar (PB) (entre uma e cinco lesões), PB de lesão única (quando existe apenas uma lesão), ou multibacilar (MB) (seis ou mais lesões). Esta classificação tem limitações claras, nomeadamente uma possível subestimação do número de lesões, conduzindo à escolha de tratamentos menos eficazes<sup>1, 4, 5</sup>.

Por outro lado, a RJC (figura 6) é mais completa, focando-se na resposta do hospedeiro à infecção, dando informação relativamente aos aspectos clínicos e patológicos desta. Nesta classificação existem duas formas polares da doença: a forma tuberculóide (TT), que é característica de doentes com boa resposta imunitária à infecção e, por isso, com menor carga bacilar; e a forma lepromatosa (LL), característica de doentes com maior susceptibilidade e, consequentemente, com lesões mais graves e maior carga bacilar. Existem ainda as formas intermédias, para os doentes com achados que não são puramente da forma lepromatosa nem tuberculóide. Neste caso serão *borderline-tuberculóide* (BT), *mid-borderline* (BB) e *borderline-lepromatosa* (BL). Esta classificação baseia-se não só em achados cutâneos, mas também neurológicos e histopatológicos, podendo inferir-se a partir dos mesmos o *status* imunitário do doente e a respectiva carga bacilar. Por último, estados precoces da doença podem apresentar lesões pouco específicas com apenas um ligeiro infiltrado granulomatoso perineural a nível histológico com raros bacilos ou, a nível clínico, com poucas lesões observáveis. Neste caso designa-se como forma indeterminada de lepra (I), sendo expectável que, se não houver tratamento, o doente evolua para uma das formas acima referidas<sup>1,9</sup>.

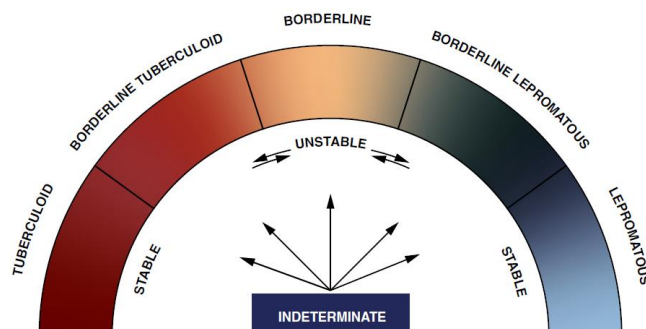


Figura 6. Classificação de Ridley e Jopling<sup>15</sup>.

## Patogénese

O *Mycobacterium leprae*, o mais bem estudado dos bacilos ácido-álcool resistentes do *M. leprae* complex, é um organismo intracelular obrigatório, com tropismo para macrófagos e células de Schwann, não crescendo em meios de cultura artificiais. Dada a sua multiplicação lenta, tem um longo período de incubação, que pode ser superior a 30 anos (maioritariamente entre quatro a dez anos)<sup>4</sup>.

A maioria dos indivíduos expostos ao *M. leprae* não desenvolve doença, indicando uma grande variabilidade na susceptibilidade/resistência à infecção dependendo esta de factores genéticos e ambientais. Em zonas endémicas, como na Índia e na Indonésia podem encontrar-se IgA anti-*M. leprae* em indivíduos sem evidência de doença, sugerindo que a infecção sub-clínica é uma realidade<sup>6,8</sup>. De facto, o *background* genético do doente é responsável pela diversidade de manifestações possíveis desta doença, podendo fazer variar entre resistência inata à infecção ou o desenvolvimento de um quadro pauci ou multibacilar. Por exemplo, variantes na região dos promotores dos genes PRKN (gene associado à doença de Parkinson, anteriormente designado como PARK2), IL-10, TNF e *vitamin D receptor* estão claramente associados ao desenvolvimento de doença após infecção por *M. leprae*, na medida em que mutações nestes promotores irão afectar a produção de quimiocinas por parte dos macrófagos e, consequentemente a resposta à infecção<sup>10</sup>.

Os macrófagos desempenham um papel fundamental no combate à infecção pelo *M. leprae*, produzindo IL-1, TNF e IL-12 após contacto com este organismo. Estas citocinas vão ser responsáveis pelo recrutamento de outros macrófagos e pela multiplicação da actividade imunitária contra a infecção. Estudos realizados em doentes com a forma tuberculóide de lepra demonstram que existe uma resposta imunitária (imunidade celular) com predominância de linfócitos T CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1, que produzem IL-2, interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e linfotoxina- $\alpha$ , mantendo a inflamação. Por outro lado, nos doentes com a forma lepromatosa, a resposta é maioritariamente constituída por linfócitos T CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>2, que produzem citocinas diferentes, nomeadamente IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que são responsáveis por uma diminuição da actividade dos macrófagos<sup>4</sup>, tornando evidente a relação entre a actividade dos linfócitos T *helper* e a acção dos macrófagos contra a infecção.



Em conclusão, conforme ilustrado na figura 7, indivíduos com diminuição da imunidade inata (por factores genéticos que condicionem menor actividade macrofágica, por resposta celular com predominância  $T_H2$  ou por outros factores), têm maior susceptibilidade ao desenvolvimento de formas mais graves de hanseníase (forma LL) devido a um aumento da carga de BAAR e da imunidade humoral, menos eficaz no combate à infecção. Indivíduos que combatem a infecção eficazmente desenvolverão formas menos graves (forma TT, ou qualquer forma *borderline*), ou poderão nem manifestar doença.

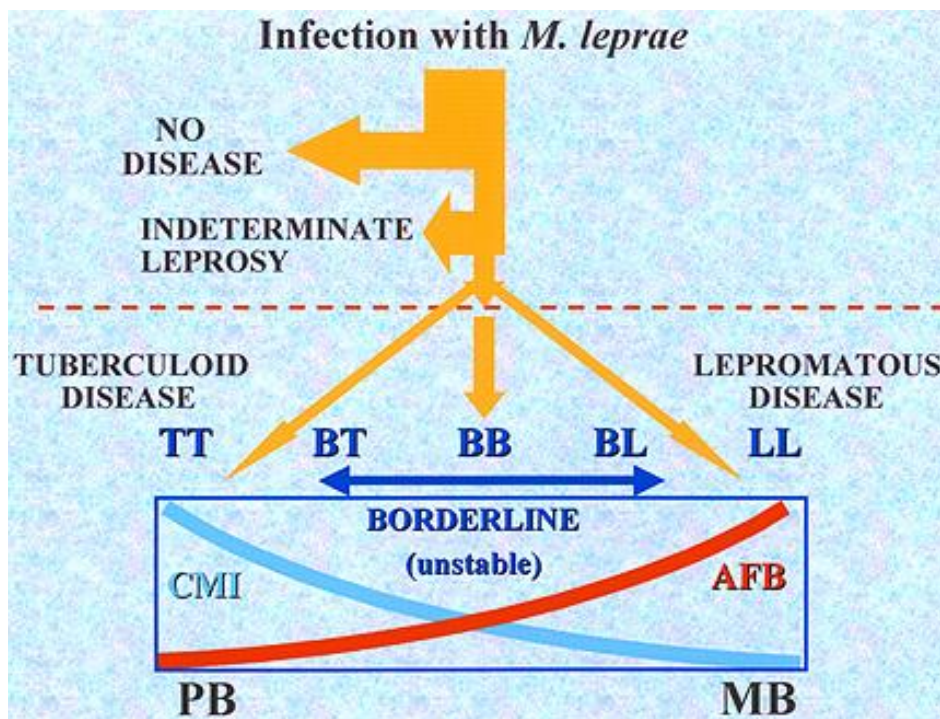


Figura 7. Diagrama com a representação das diferentes formas de lepra e a sua relação com a imunidade celular e a quantidade de bacilos ácido-álcool resistentes<sup>1</sup>

Legenda: CMI – imunidade celular; AFB – bacilos ácido-álcool resistentes; TT – tuberculóide; BT – *borderline*-tuberculóide; BB – *mid-borderline*; BL – *borderline*-lepromatoso; LL – lepromatoso; PB – paucibacilar; MB - multibacilar



## **Manifestações clínicas**

A hanseníase pode ter apresentações diversas, mas as manifestações clínicas da doença envolvem sobretudo a pele e o sistema nervoso periférico (atingindo tanto fibras mielinizadas como não mielinizadas)<sup>11</sup>. Outros órgãos como as membranas mucosas, osso, fígado, a câmara anterior do olho e, no caso do sexo masculino, os testículos, podem igualmente ser envolvidos. Parte desta distribuição parece ser explicada pela predilecção dos microrganismos do *M. leprae* complex por regiões corporais com temperaturas mais baixas (cerca de 35°C)<sup>4,6</sup>, poupando áreas mais quentes da pele, como as axilas, virilhas, escalpe e linha média da coluna<sup>6</sup>.

O diagnóstico desta patologia deve ser equacionado quando o clínico se depara com um quadro de lesões cutâneas (que podem ser crónicas) que não respondem ao tratamento convencional, ou quando estas lesões se associam a perda de sensibilidade. Proveniência de ou viagens a zonas endémicas podem sobrelevar a suspeita clínica<sup>1</sup>.

As lesões apresentadas vão depender em larga medida da forma que a doença assume em determinado doente, sendo a quantidade e distribuição de lesões muito variável dentro das diferentes formas da DH. A evolução da forma TT, atravessando as formas intermédias (BT, BB e BL) até à forma LL, varia desde lesões maculopapulares assimétricas localizadas até lesões nodulares de distribuição generalizada, normalmente simétricas. Perceber em que espectro da doença se inclui o doente determinará em grande escala o prognóstico, a possibilidade de aparecimento de quadros reactivos e a terapêutica a instituir<sup>4,6</sup>.

### **Forma Tuberculóide**

A forma tuberculóide encontra-se no pólo menos grave da DH, no qual podemos incluir a lepra TT e a BT. Geralmente nesta forma os sintomas limitam-se à pele e aos nervos periféricos.

As lesões cutâneas apresentam-se como máculas ou placas hipopigmentadas, bem delineadas, associadas a hipostesia e por vezes com bordos elevados tipicamente eritematosos (consultar figuras 8 e 9 em anexo). Estas lesões são normalmente anidróticas e associadas a alopecia por afecção das glândulas sudoríparas e dos folículos pilosos. Estes doentes podem apresentar ingurgitamento de um ou mais nervos periféricos, geralmente de forma assimétrica. Apesar de qualquer nervo poder ser afectado, o cubital, grande auricular, facial, peronial e tibial posterior são os mais frequentemente envolvidos,

devendo ser devidamente avaliados (figura 10). De facto, a hanseníase, a par de algumas neuropatias hereditárias raras, é das poucas doenças que se associa a ingurgitamento de nervos periféricos (figura 11), sendo este um achado importante no diagnóstico diferencial, surgindo associado a diminuição da sensibilidade e, por vezes, miopatia.

Na forma TT, as células T invadem as células de Schwann e axónios para combater a infecção, levando à sua destruição e surgimento de fibrose, dando lugar a substituição do tecido nervoso por granulomas epiteliais por vezes com necrose caseosa. Este padrão é observável em exames histológicos, que exibem granulomas de distribuição perineural, como era o caso do doente apresentado. Este padrão de invasão e destruição nervosa (principalmente de nervos superficiais) por células T com formação de granulomas é patognomónico de lepra<sup>6</sup>.

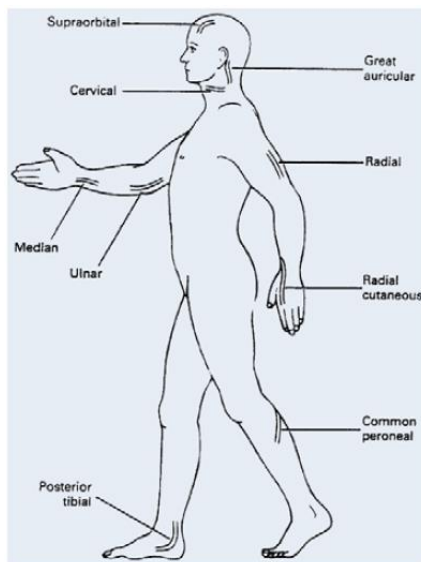


Figura 10. Nervos periféricos que devem ser avaliados no exame objectivo de doentes com DH<sup>10</sup>



Figura 11. Ingurgitamento do nervo grande auricular num doente com lepra<sup>21</sup>

Nestes doentes, o teste cutâneo com lepromina (injecção subcutânea de bacilo causador de lepra inactivado) é positivo causando infecção localizada, o que significa que os linfócitos circulantes reconhecem o antígeno de *M. leprae* e que há uma forte activação de células T e macrófagos. A nível imunohistoquímico, os doentes com a forma tuberculóide exibem uma resposta inflamatória rica em IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-12, citocinas produzidas predominantemente por linfócitos T<sub>H</sub>1.

### Forma Lepromatosa

As formas lepromatosas (BL e LL), variantes mais agressivas, apresentam-se com nódulos cutâneos, placas e infiltrado subcutâneo difuso de distribuição simétrica (figura 12). O ingurgitamento dos nervos periféricos é também simétrico, resultando em hipostesia nesses territórios. Quando estas lesões afectam a face os doentes podem apresentar fácies leonina (consultar figura 13 em anexo).

Dada a elevada carga bacilar, com numerosos bacilos na pele e nervos periféricos, a destruição neuronal nestes doentes é mais exuberante. Há também bacilos em circulação, estando presentes em vários órgãos sem, no entanto, condicionarem reacção febril ou falência *major* de órgão.

Ao contrário da forma tuberculóide, aqui o teste cutâneo com lepromina é negativo, levando à conclusão de que os linfócitos não reconhecem o antígeno de *M. leprae*. Outro aspecto diferenciador quando comparada com formas menos graves de lepra, concerne na resposta à infecção destes doentes, mediada por linfócitos  $T_H2$ . Tal é corroborado pelos elevados níveis de IL-4, IL-5 e IL-10 e níveis baixos das citocinas produzidas por linfócitos  $T_H1$ .



Figura 12. Forma LL de lepra em que se observam lesões nodulares avançadas<sup>6</sup>.

## Reacções Imunológicas

Por vezes a lepra pode ser precedida, acompanhada ou seguida por quadros reactivos imunomediados, podendo inclusivamente ser esta a causa da procura de cuidados médicos por parte dos doentes. É importante conhecer estes estados, pois podem dissuadir o clínico de equacionar o diagnóstico de lepra ou, no caso de surgirem durante a terapêutica para esta doença, levar à crença de que o tratamento não está a ser eficaz. São estes a reacção imunológica tipo 1, tipo 2 e o fenómeno de Lucio.

### Reacção Imunológica Tipo 1 (T1R)

A T1R (ou *reversal reaction*) ocorre quase exclusivamente em doentes com formas intermédias de lepra, sendo rara nas formas polares. Apesar do seu mecanismo ser desconhecido, sabe-se que esta é uma reacção de hipersensibilidade do tipo IV resultante do aumento da imunidade celular contra antígenos do *M. leprae*<sup>6,12</sup>.

Caracteriza-se por agravamento das lesões pré-existentes, com exacerbação dos seus sinais inflamatórios. Além disso, a T1R associa-se a nevrite, que afecta principalmente os nervos cubital, mediano, peronial comum, tibial posterior e facial, levando a manifestações como mão ou pé pendentes ou paralisia facial<sup>12</sup>. Nestes casos é necessário instituir terapêutica com glucocorticóides rapidamente dado o risco destas lesões serem irreversíveis. Febre é um sinal raro na T1R<sup>4,12</sup>.

O tratamento foca-se no controlo sintomático e na prevenção de danos neurológicos irreversíveis. Doses altas de glucocorticóides (i.e., prednisona, 1mg/Kg/dia) são o tratamento de eleição nestes casos, havendo evidência do seu benefício. A dose deve ser ajustada ao longo do tratamento de acordo com a evolução sintomática. Caso o doente não apresente melhorias, de modo a evitar complicações do uso prolongado de corticóides, poder-se-ão associar fármacos imunomoduladores como a azatioprina ou ciclosporina, não existindo, no entanto, evidência suficiente que suporte o uso destes fármacos<sup>12</sup>.

### Reacção Imunológica Tipo 2 (T2R)

A T2R (ou *eritema nodosum leprosum*) pode ocorrer em qualquer uma das fases de evolução da doença sendo, no entanto, mais frequente após a instituição de terapêutica e estando mais associada à forma lepromatosa. Ao contrário da T1R, é causada por uma reacção de hipersensibilidade mediada por imunocomplexos (tipo III), sendo que estes doentes têm níveis elevados de anticorpos anti-*M. leprae*<sup>6,12</sup>.

Caracteriza-se pelo aparecimento de lesões eritema nodoso-*like*, com pápulas eritematosas que podem ulcerar e que remitem espontaneamente em poucos dias ou semanas, podendo reaparecer mais tarde. Os nódulos apresentados podem surgir em qualquer parte do corpo, sendo mais frequentes nas superfícies extensoras dos membros e na face. O quadro é acompanhado de mal-estar generalizado e febre, característica na T2R. Além disso pode haver nevrite, linfadenite, uveíte, orquite e glomerulonefrite, e pode desenvolver concomitantemente anemia. Pode ainda suceder-se artralgia e dactilite, o que poderá confundir o diagnóstico com doenças reumatológicas. O doente relatado apresentava uma T2R, podendo comparar-se uma imagem da literatura com as lesões evidenciadas no caso clínico na figura 14 em anexo.

Actualmente, o tratamento da T2R divide-se de acordo com a agressividade do quadro. Nos casos ligeiros pode optar-se por tratamento sintomático com AINEs. Caso haja maior envolvimento cutâneo associado a febre e mal-estar deve optar-se pelo uso de corticóides por um breve período (uma a duas semanas). Nos casos graves ou refractários à terapêutica com corticóide, o fármaco de eleição é a talidomida, sendo muito eficaz na remissão do quadro<sup>12</sup>. Na população grávida, no entanto, este fármaco está contra-indicado dados os seus efeitos teratogénicos. O uso de ciclosporina na T2R mostrou alguns resultados positivos, mas não parece ser uma boa opção como poupador de corticóides, sendo ainda necessários mais estudos que estabeleçam o papel deste fármaco<sup>13</sup>.

### **Fenómeno de Lucio**

O fenómeno de Lucio (FL) é uma complicação rara e grave da lepra, estando associada a uma forma particularmente severa, a forma lepromatosa difusa (DLL), quase exclusiva da América Central, especialmente em doentes de ascendência mexicana. Estes doentes apresentam lesões ulceradas dolorosas (mais nos membros inferiores) que podem ser generalizadas, sendo frequente a sobreinfecção das mesmas. Esta manifestação muitas vezes resulta na morte do doente por desenvolvimento de um quadro séptico decorrente de bacteriémia<sup>12</sup>.

O diagnóstico é histológico, demonstrando necrose isquémica da epiderme, elevada carga bacilar (invasão de células endoteliais por BAAR) e proliferação endotelial com formação de trombos, remetendo para um quadro vasculítico. A infecção por *M. lepromatosis*, parece estar mais associado ao desenvolvimento deste fenómeno<sup>14</sup>.

O tratamento é multifarmacológico (vide “Tratamento”), sendo a rifampicina essencial. A talidomida e os glucocorticóides não são eficazes no seu tratamento. Devem tratar-se igualmente as lesões cutâneas e, em caso de bacteriemia, terapêutica antimicrobiana deve ser utilizada<sup>12</sup>.

## Diagnóstico

A lepra apresenta-se caracteristicamente com lesões cutâneas e alterações típicas no exame histopatológico. Não existe nenhum exame laboratorial que possa, por si só, fazer o diagnóstico de doença de Hansen. Esta patologia deve ser equacionada na presença de achados clínicos e laboratoriais sugestivos, história pessoal e exame objectivo completo com investigação de défices neurológicos<sup>1,4,6</sup>.

No passado era frequente utilizar-se o teste da lepromina para o diagnóstico e classificação da lepra, consistindo na injeção subcutânea de *M. leprae* inactivado e observação da reacção imunológica. O teste é geralmente positivo em doentes com a forma tuberculóide ou nos indivíduos expostos, e negativo nos doentes com a forma lepromatosa tendo, por isso, pouco valor diagnóstico. Por outro lado, o uso de PCR para pesquisa de *M. leprae* tem igualmente baixa rentabilidade diagnóstica, na medida em que apenas metade dos casos de lepra tuberculóide são positivos, podendo ter melhores resultados nas formas lepromatosas (LL, BL)<sup>4,6</sup>.

Outra hipótese seria a pesquisa de anticorpos IgM anti-PGL-1 (um glicolípido da parede celular do *M. leprae*), presentes em indivíduos expostos ao bacilo. No entanto, esta alternativa tem igualmente baixa especificidade, não permitindo distinguir indivíduos com contacto prévio com a bactéria, sem doença, dos que a desenvolveram<sup>6,15</sup>.

De acordo com as *guidelines* de 2018 da OMS para o diagnóstico, tratamento e prevenção da lepra da OMS, o diagnóstico é baseado na presença de pelo menos um dos três critérios seguintes:

- i. Perda de sensibilidade numa área hipopigmentada ou eritematosa da pele;
- ii. Presença de nervo periférico ingurgitado com perda de sensibilidade ou diminuição da força do músculo por ele innervado;
- iii. Presença de BAAR na baciloscopia (*slit skin smear*)<sup>16</sup>.

A baciloscopia é um procedimento no qual há colheita de amostras para pesquisa de BAAR (os locais habituais são os lóbulos das orelhas, cotovelos e joelhos, podendo-se colher também exsudado nasal). As amostras são coradas e observadas ao microscópio para identificação de bacilos. No caso do doente apresentado, o resultado foi positivo com raros BAAR. Por norma este teste é negativo nos doentes com lepra PB e positivo nas formas MB<sup>4,15</sup>.

Assim, a par do exame histológico, a realização de baciloscopia (*slit-skin smear*) e a observação dos aspectos clínicos do doente são os principais meios de diagnóstico da DH.



## Diagnóstico Diferencial

A DH, pelas suas variadas manifestações clínicas, pode ser facilmente confundida com outras patologias, nomeadamente doenças infecciosas, inflamatórias ou auto-imunes. Além disso, a lepra, especialmente na forma lepromatosa, pode cursar com hiperglobulinemia, sendo por esse motivo uma causa de resultados falsos positivos em exames serológicos como VDRL, factor reumatóide e ANA, dificultando ainda mais o seu diagnóstico<sup>6</sup>.

Perante as manifestações clínicas e laboratoriais do caso clínico apresentado, equacionaram-se seguintes hipóteses diagnósticas diferenciais:

- Infecção gonocócica disseminada;
- Artrite reactiva;
- Síndrome de Sweet.

### Infecção gonocócica disseminada

A infecção gonocócica disseminada (ou gonococcémia), causada por *Neisseria gonorrhoeae*, um diplococo gram-negativo de transmissão sexual, trata-se de uma dermato-artrite aguda, rara, caracterizada por dor articular, febre e erupção cutânea paucilesional com pústulas hemorrágicas, muitas vezes com evidência de necrose devido a vasculite séptica embólica. As manifestações clínicas podem ser classificadas em duas fases: estágio localizado na articulação, com poliartrite migratória, tenossinovite e lesões cutâneas (dermatite), e estágio bacteriémico, com febre alta com calafrios. Este quadro pode ser precedido de gonorreia que, no caso dos homens se pode caracterizar por disúria, corrimento uretral e dor escrotal<sup>4,6</sup>.

O tratamento é baseado no uso de antibióticos, nomeadamente de cefalosporinas (ceftriaxone), podendo-se associar o uso de um macrólido (como a azitromicina)<sup>4</sup>.

No caso apresentado, apesar de não haver história de contactos sexuais de risco nem sintomas génito-urinários, o doente tinha várias manifestações que poderiam apontar para esta patologia, nomeadamente artrite, febre e lesões cutâneas, algumas com necrose associada. Esta hipótese foi excluída pela ausência de resposta a antibioterapia, complementada por resultados microbiológicos negativos (exames culturais e PCR para *N. gonorrhoeae* na urina).

### **Artrite reactiva**

Esta entidade define-se como artrite com surgimento após infecção, sem se conseguirem isolar microrganismos nas articulações afectadas. Normalmente resulta de reactividade cruzada após infecção por *C. trachomatis*, *Campilobacter* spp., *Yersinia*, *Salmonella* e *Shigella* spp., entre outros<sup>17</sup>.

É uma artrite seronegativa e indivíduos HLA-B27 positivos parecem ter susceptibilidade aumentada para o seu desenvolvimento. Historicamente caracterizava-se por uma tríade de artrite, conjuntivite e uretrite, sendo esta tríade pouco frequente, representando apenas um subtipo de artrite reactiva<sup>17</sup>.

O doente exposto no caso clínico negava infecção gastrointestinal ou génito-urinária nas semanas precedentes (as queixas de diarreia, autolimitada, surgiram durante o quadro clínico, podendo ser atribuíveis a antibioterapia iniciada) e, mais uma vez, os exames microbiológicos realizados foram negativos tornando esta hipótese menos provável.

### **Síndrome de Sweet**

A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica, um grupo heterogéneo de patologias inflamatórias da pele, sendo mais frequente em indivíduos do sexo feminino. Clinicamente apresenta-se com febre alta, distribuição assimétrica de lesões cutâneas eritematosas com presença de pápulas, nódulos e placas que afectam predominantemente a face, pescoço e membros superiores. Estas lesões, por vezes, podem complicar com o aparecimento de vesículas ou flictenas. Nos membros inferiores, as lesões podem ser confundidas com eritema nodoso. Laboratorialmente cursa com leucocitose com neutrofilia (apesar de poder cursar com neutropenia) e elevação dos parâmetros inflamatórios, incluindo a CRP e a velocidade de sedimentação, não havendo um marcador específico desta doença<sup>18</sup>. A nível histológico caracteriza-se por infiltrado neutrofílico difuso, predominantemente perivascular<sup>4</sup>.

O tratamento desta síndrome baseia-se no uso de corticóides em altas doses, com boa resposta<sup>18</sup>.

No nosso caso, o doente apresentava lesões compatíveis com esta síndrome, apesar da sua localização atípica e distribuição simétrica. Igualmente, observou-se óptima resposta após início de corticoterapia. No entanto, o resultado histológico com granulomas perineurais e baciloscopia subsequente permitiram a exclusão desta hipótese, favorecendo o diagnóstico de DH.

## Tratamento

O tratamento da DH é baseado em três fármacos: dapsona, clofazimina e rifampicina.

A dapsona (uma sulfona), introduzida nos anos 40 do século XX para o tratamento da lepra, foi o primeiro fármaco eficaz no tratamento desta doença, reduzindo o número de lesões cutâneas e o número de bacilos viáveis na pele. A sua utilização em monoterapia durante cerca de trinta anos levou a um aumento da taxa de resistência à dapsona, actualmente variando entre 40 a 70%<sup>19</sup>. Nesta fase, foi associada à terapêutica a rifampicina, tendo nascido o conceito da terapêutica combinada na abordagem da lepra (*multidrug therapy*, MDT), essencial para evitar o aparecimento de resistências.

Existem diferentes recomendações para o tratamento da DH, de acordo com a sua forma de apresentação e faixa etária dos doentes, variando na combinação dos fármacos supracitados e na duração do tratamento. De acordo com as *guidelines* da OMS de 2018, todos os doentes devem realizar terapêutica tripla com dapsona, rifampicina e clofazimina, durante seis meses nas formas PB e doze nas MB<sup>16</sup>. A dosagem e posologia recomendada dos três fármacos, bem como a duração do tratamento estão ilustrados na Tabela 5.

Age group	Drug	Dosage and frequency	Duration	
			MB	PB
Adult	Rifampicin	600 mg once a month	12 months	6 months
	Clofazimine	300 mg once a month and 50 mg daily		
	Dapsone	100 mg daily		
Children (10–14 years)	Rifampicin	450 mg once a month	12 months	6 months
	Clofazimine	150 mg once a month, 50 mg daily		
	Dapsone	50 mg daily		
Children <10 years old or <40 kg	Rifampicin	10 mg/kg once month	12 months	6 months
	Clofazimine	6 mg/kg once a month and 1 mg/kg daily		
	Dapsone	2 mg/kg daily		

*Note: The treatment for children with body weight below 40 kg requires single formulation medications since no MDT combination blister packs are available. For children between 20 and 40 kg, it would be possible to follow the instructions of the Operational Manual, Global Leprosy Strategy 2016–2020 on how to partly use (MB-Child) blister packs for treatment (60).*

Tabela 5. Tratamento recomendado pela OMS para a doença de Hansen<sup>16</sup>.

## Recidiva e resistência ao tratamento

Mesmo após o tratamento recomendado existem casos de recidiva da DH, seja por insuficiência do tratamento inicial, surgimento de resistência ou reinfecção. De um modo geral, a forma recidivante é sensível à MDT anteriormente instituída, mas existem casos de resistência à dapsona e à rifampicina<sup>16,20</sup>.

Para as formas resistentes de lepra, a OMS recomenda a adaptação do esquema terapêutico a instituir consoante as resistências individualmente registadas. Caso haja resistência documentada apenas à rifampicina, a OMS indica o uso de um fármaco de segunda linha (claritromicina ou minociclina) associado a uma quinolona (ofloxacina, levofloxacina ou moxifloxacina) e a clofazimina durante 6 meses, seguidos de 18 meses de clofazimina associada a uma quinolona ou a minociclina, num total de 24 meses de tratamento. Caso haja resistência tanto à rifampicina como à ofloxacina, deve evitar-se o uso de quinolonas, sendo recomendada a combinação de claritromicina, minociclina e clofazimina durante 6 meses, seguida de claritromicina ou minociclina associada à clofazimina por mais 18 meses<sup>16</sup>.

Resistance type	Treatment	
	First 6 months (daily)	Next 18 months (daily)
Rifampicin resistance	Ofloxacin 400 mg* + minocycline 100 mg + clofazimine 50 mg	Ofloxacin 400 mg* OR minocycline 100 mg + clofazimine 50 mg
	Ofloxacin 400 mg* + clarithromycin 500 mg + clofazimine 50 mg	Ofloxacin 400 mg* + clofazimine 50 mg
Rifampicin and ofloxacin resistance	Clarithromycin 500 mg + minocycline 100 mg + clofazimine 50 mg	Clarithromycin 500 mg OR minocycline 100 mg + clofazimine 50 mg

*\*Ofloxacin 400 mg can be replaced by levofloxacin 500 mg OR moxifloxacin 400 mg*

Tabela 6. Tratamento recomendado pela OMS para as formas resistentes de lepra<sup>16</sup>.

O tratamento das reacções imunológicas (tipo 1 e 2) e do fenómeno de Lucio foi explicitado anteriormente (vide “Reacções Imunológicas”), pelo que não é aqui referido.

### Efeitos adversos

Por vezes, decorrente do próprio tratamento da DH, ocorrem efeitos adversos para os quais os profissionais de saúde devem estar sensibilizados.

Um dos efeitos adversos que pode ocorrer, nomeadamente em indivíduos com défice de G6PD é o desenvolvimento de crises hemolíticas graves associadas à dapsona, pelo que deve ser efectuado o doseamento enzimático antes do início da terapêutica. Mesmo em indivíduos sem défice desta enzima é expectável uma redução da hemoglobina em cerca de 1 g/dL após instituição de terapêutica<sup>6</sup>.

A rifampicina, também presente no esquema de primeira linha, pode induzir a actividade de determinadas enzimas microssómicas e, por esse motivo, levar à necessidade de

aumentar a dose de certos fármacos dos quais são exemplo os glucocorticóides, certos contraceptivos, anticoagulantes, digitálicos e antidiabéticos. Além disso o uso de rifampicina poderá ainda causar uma coloração avermelhada da urina e uma síndrome gripal, devendo os doentes ser alertados para estes efeitos<sup>19</sup>.

A clofazimina pode causar hiperpigmentação cutânea, normalmente reversível após término da terapêutica – tal deve ser explicado aos doentes de forma a aumentar a sua *compliance*<sup>19</sup>.

### **Prevenção e profilaxia**

A evicção de factores de risco constitui a melhor forma de prevenir a DH. Adicionalmente, existem ainda outras medidas preventivas com evidência demonstrada.

Como prevenção primária, a BCG demonstra eficácia na protecção contra o desenvolvimento da doença, constando já dos programas de vacinação da maioria dos países endémicos<sup>16</sup>.

Como profilaxia de contacto, a OMS recomenda dose única de 600 mg de rifampicina para indivíduos que contactaram com lepra, após exclusão de doença activa nestes casos<sup>16</sup>.

## Conclusão

A lepra é uma doença infecciosa conhecida desde a antiguidade. Actualmente, apesar de ainda não se conhecer totalmente a sua via de transmissão, sabe-se que os agentes do *Mycobacterium leprae* complex, causadores da hanseníase, não têm a elevada capacidade de infecção que se julgava. Embora a incidência da doença de Hansen esteja a diminuir a nível mundial, países como o Brasil, Índia e Indonésia registam ainda um elevado número de novos casos anuais, sendo necessário investir mais na prevenção nestes países. Devido à globalização, é fundamental o clínico de qualquer parte do mundo estar sensibilizado para esta patologia, devendo estar especialmente atento em caso de doentes provenientes de áreas endémicas.

As manifestações clínicas da lepra podem ser variadas e estão intimamente relacionadas com a resposta imunitária do hospedeiro à infecção. De acordo com a classificação de Ridley e Jopling, que cruza achados cutâneos, neurológicos e histopatológicos, pode inferir-se o *status* imunitário do doente, permitindo antecipar a sua evolução e prognóstico. Segundo esta classificação, os doentes podem ser enquadrados desde a forma tuberculóide (menos agressiva) à forma lepromatosa (mais agressiva), havendo formas intermédias (BL, BB, BT). Existe ainda a possibilidade de o doente desenvolver reacções imunológicas que devem ser reconhecidas prontamente, devido ao facto de poderem atrasar o diagnóstico, acarretarem elevada morbilidade, ou serem erroneamente interpretadas como falência terapêutica. São estas a reacção do tipo 1, do tipo 2 ou o fenómeno de Lucio.

Não havendo critérios patognomónicos para esta entidade, o seu diagnóstico passa pela observação clínica do doente e pela realização de biópsia e baciloscopia. A presença de lesões hipopigmentadas ou eritematosas e diminuição da sensibilidade ou da força num ou mais territórios nervosos ou musculares devem motivar o clínico à realização de um exame objectivo completo e pormenorizado.

Actualmente a OMS recomenda uma abordagem multifarmacológica combinada com rifampicina, dapsona e clofazimina, sendo a duração do tratamento dependente da carga bacilar apresentada pelo doente.

Em suma, a lepra é uma doença com manifestações diversas e, apesar de rara em Portugal, o seu diagnóstico deve ser sempre equacionado na presença de lesões cutâneas sugestivas que não cedem à terapêutica instituída para patologias mais frequentes, especialmente em

indivíduos provenientes de áreas endêmicas. Casos como o apresentado neste trabalho demonstram a importância da suspeição desta entidade, essencial para o seu reconhecimento e tratamento atempados, com impacto não só no prognóstico dos doentes, mas também para a população em geral, erradicando as possibilidades de contágio.

## **Agradecimentos**

Ao Dr. Miguel Araújo, pela orientação ao longo da construção deste trabalho e pela sua capacidade pedagógica e disponibilidade.

Aos meus pais e irmãos, pela confiança e pelo apoio que me deram, não só neste trabalho, mas também ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos pelo acompanhamento ao longo destes anos todos.

À Clínica Universitária de Medicina I por acolher este trabalho e à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pelo conhecimento que me permitiu adquirir ao longo dos últimos seis anos.



## Bibliografia

1. Scollard D, Stryjewska B, Dacso M. Leprosy: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations and diagnosis. Up-to-date. Published 2019. Accessed January 21, 2020. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
2. Organisation. WWH. *Estratégia Global Para Hanseníase 2016 – 2020 Manual Operacional.*; 2016.
3. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):80-94. doi:10.1128/CMR.00079-13
4. Ramos-e-Silva M, Ribeiro de Castro MC. Mycobacterial Infections. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:1296-1303.
5. Bloom BR, Grosset JH, Lechat MF, et al. Who Expert Committee on Leprosy. *World Heal Organ - Tech Rep Ser.* 2012;(768):7-50.
6. Gelbert RH. Leprosy. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw Hill Education; 2018:1259-1266.
7. WHO. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy- free world. *Wkly Epidemiol Rec.* 2019;94(August 2019):389-412.
8. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet.* 2004;363:1209-1219.
9. Ridley DS. Classification of Leprosy According to Immunity. *Interantional J Lepr.* 1962;34(3):255-273.
10. Fava VM, Dallmann-Sauer M, Schurr E. Genetics of leprosy: today and beyond. *Hum Genet.* 2019;(0123456789). doi:10.1007/s00439-019-02087-5
11. Veiga A, Costa A, Taipa R, Guimarães A, Pires MM. Neuropatia da doença de hansen: Um diagnóstico a considerar na investigação da neuropatia periférica. *Acta Med Port.* 2015;28(3):329-332. doi:10.20344/amp.5876
12. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. reactions in leprosy. *J Am Dermatology.* Published online 2014:1-9. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.034
13. Lambert SM, Nigusse SD, Alembo DT, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Ciclosporin to Prednisolone in the Treatment of Erythema Nodosum

- Leprosium: Two Randomised, Double Blind, Controlled Pilot Studies in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):1-18. doi:10.1371/journal.pntd.0004149
14. Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, et al. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(14):4459-4464. doi:10.1073/pnas.1421504112
  15. Alemu Belachew W, Naafs B. Position statement: Leprosy: Diagnosis , treatment and follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;(33(7)):1205-1213. doi:10.1111/jdv.15569
  16. WHO. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. 2017;1:87.
  17. Taurog D J. The Spondyloarthritides. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 3. 20th ed. McGraw Hill Education; 2018:2568-2570.
  18. Villareal-Villareal CD. Sweet Syndrome. *Actas Dermosifiliog*. Published online 2016.
  19. Nunzi E, Massone C. *Leprosy: A Practical Guide*. Springer-Verlag Italia; 2012.
  20. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009–15. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1305-1310. doi:10.1016/j.cmi.2018.02.022
  21. Gorbach S, Barlett J, Blackwood N. *Infectious Diseases*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
  22. McDougall A, Yuasa Y. *A New Atlas of Leprosy*. Sasakawa Memorial Health Foundation; 2000.
  23. Guinto R, Abalos R, Cellopna R, Fajardo T. *An Atlas of Leprosy*. Sasakawa Memorial Health Foundation; 1983.

## Anexos



Figura 8. Lesão cutânea da forma TT de lepra. Note-se a margem bem delimitada, eritematosa, que rodeia uma lesão hipopigmentada<sup>6</sup>.



Figura 9. Lesão cutânea da forma BT de lepra. Neste doente as lesões, embora semelhantes às da forma TT, são mais exuberantes e mais numerosas<sup>22,23</sup>



Figura 13. Fácies leonina, presente na forma lepromatosa. Notem-se as alterações com rarefacção das sobrancelhas e nódulos proeminentes na face e lóbulos das orelhas<sup>22,23</sup>



Figura 14. Comparação entre as lesões eritema nodoso-like características da T2R (à esquerda) e as lesões apresentadas no caso clínico (à direita)<sup>4</sup>.